

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS DER LEBER AUF DEN STOFFWECHSEL DER
AMYLASE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Karl-Bertram Brantzen
aus Mainz

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS DER LEBER AUF DEN STOFFWECHSEL DER
AMYLASE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Karl-Bertram Brantzen
aus Mainz

Mainz . 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. H.J. Weis

2. Gutachter: Professor Dr. K.H. Holtermüller

G L I E D E R U N G

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1.	Herkunft und Funktion der alpha-Amylase	1
1.2.	Die akute Pankreatitis	2
1.3.	Die Amylase in der Pankreatitisdiagnostik	3
1.4.	Die Elimination der Amylase aus dem Serum	6
2.	<u>MATERIAL UND METHODE</u>	10
2.1.	Der endogene Amylasespiegel bei Ratten nach Hepatektomie	10
2.2.	Injektion von Amylase bei nephrektomierten und hepatektomierten Ratten	10
2.3.	Amylaseinjektion bei nephrektomierten Ratten nach Enzyminduktion	12
2.4.	Inkubation von heparinisiertem Blut mit erhöhtem Amylasespiegel	12
2.5.	Inkubation von Gewebeproben mit Amylase	13
2.6.	Testverfahren	13
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	15
3.1.	Der endogene Amylasespiegel bei hepatektomierten Ratten	15
3.2.	Injektion von Amylase nach Nephrektomie und Hepatektomie	15
3.3.	Amylaseinjektion bei enzyminduzierten Ratten	18
3.4.	Inkubation von Blut mit erhöhten Amylasewerten	19
3.5.	Inkubation verschiedener Gewebe mit Amylase	19
4.	<u>DISKUSSION</u>	21
4.1.	Zur Frage der Herkunft der Serumamylase	21
4.2.	Die Leber als Abbauort für die Serumamylase	25
4.3.	Weitere mögliche Eliminationsmechanismen für die Amylase	28
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	34
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	36
7.	<u>ANHANG</u> (Tabellen und Abbildung)	48

1. EINLEITUNG

=====

1.1. HERKUNFT UND FUNKTION DER ALPHA-AMYLASE

Die alpha-Amylase (a,1-4-glucan 4-glucanohydrolase) ist ein stärke-spaltendes Enzym, das als Endoglykosidase a-1-4-glucosidische Bindungen der Amylose, des Amylopektins und des Glykogens hydrolysiert. In grosser Menge ist es in den Sekreten der Mund- und Bauchspeicheldrüsen vorhanden. Auch im Blutserum und im Urin zeigt sich unter physiologischen Bedingungen ein relativ konstanter Amylasespiegel, über dessen Herkunft jedoch noch keine endgültige Klarheit besteht. Neben Speicheldrüsen und Pankreas werden von verschiedenen Autoren auch andere Organe wie Leber, Intestinum, Tuba ovarii, Skelettmuskel und die Lunge für die Existenz von Amylase im Serum und im Urin verantwortlich gemacht (1, 5, 8, 12, 22, 29, 30, 33, 54, 59, 63, 64, 70, 73). Schon 1863 berichtete Cohnheim (15) erstmals von einem stärke-spaltenden Ferment im Urin. 1908 gab Wohlgemut (81) eine Methode an, mit der er die Konzentration dieses diastatischen Fermentes in einer Urinprobe bestimmen konnte. Zwei Jahre später zeigte er im Experiment mit Hunden, dass es nach Ligatur des Ductus pancreaticus zu einem Anstieg der Diastase im Urin kommt (82). Seitdem hat die alpha-Amylase - 1925 von Kuhn (47) so benannt entsprechend der alpha-Konfiguration ihrer Reaktionsprodukte - eine grosse Bedeutung im Rahmen der klinischen Diagnostik von Pankreaserkrankungen, insbesondere der akuten Pankreatitis erlangt.

1.2. DIE AKUTE PANKREATITIS

Die akute Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse unterschiedlicher Genese. Bei leichterem Verlauf geht sie mit einer derben Vergrösserung, Stauung und Blutfülle des Organs sowie einer verschieden stark ausgeprägten granulozytären und lymphozytären Infiltration des Interstitiums einher. Die fulminante Verlaufsform ist gekennzeichnet durch eine gänzliche Umwandlung des Pankreas in einen entzündlichen Tumor mit diffusen Nekrosen und Hämorrhagien. Entsprechend wird heute die akute Pankreatitis der Morphologie nach in zwei Hauptgruppen unterteilt: 'Die akute interstitielle oder ödematöse Pankreatitis' und 'Die akute nekrotisierende Pankreatitis'.

Die erste Form kann über einen noch nicht endgültig geklärten Pathomechanismus in die zweite Form übergehen. Es kommt dabei, möglicherweise durch einen Reflux von Galle oder Duodenalsaft, bereits innerhalb der Bauchspeicheldrüse zu einer Aktivierung ihrer proteolytischen und lipolytischen Verdauungsenzyme, die eine Autodigestion des Pankreasparenchyms und des umgebenden Gewebes bewirken.

Ätiologisch haben bei der akuten Pankreatitis die Gallenwegserkrankungen und der Alkoholismus die grösste Bedeutung, gefolgt von postoperativen Formen. Weitere mögliche aber seltenere Ursachen sind Duodenalerkrankungen, Infektionen, Gefässprozesse, Niereninsuffizienz, Hyperparathy-

reodismus und Hyperlipidämie. In vielen Fällen bleibt die Ätiologie der Pankreatitis unbekannt.

Klinisch steht der heftige epigastrische Dauerschmerz im Vordergrund, der gürtelförmig in den Rücken ausstrahlt. Begleitet wird er oftmals von peritonitischen Reizerscheinungen wie gespannte Bauchdecken, Meteorismus und Stuhlverhaltung sowie, je nach Schwere der Erkrankung, von Zeichen des peripheren Kreislaufversagens, d.h. Blutdruckabfall mit Tachykardie, blasse Extremitäten und kalter Schweiß. Differentialdiagnostisch kann man die akute Pankreatitis häufig nur schwer gegen Krankheitsbilder mit ähnlicher Symptomatik abgrenzen, zu denen im wesentlichen Ulcus- und Darmperforationen, akute Cholecystitis, akute schwere Gastroenteritis, Extrauterin gravidität und auch kardialer Schock bei einem Myokardinfarkt gehören.

1.3. DIE AMYLASE IN DER PANKREATITISDIAGNOSTIK

Da das Pankreas für die üblichen diagnostischen Methoden, Palpation, röntgenologische Darstellung, Endoskopie oder Biopsie nur schwer zugänglich ist, erbringt hier die Bestimmung der Serumamylase oft den entscheidenden Hinweis für die Diagnose im Akutstadium der Pankreatitis. Etwa 2 bis 4 Stunden nach Einsetzen der Symptome kommt es zu einem Anstieg der Serumamylase, der in den ersten 24 bis 48 Stunden seinen Höhepunkt erreicht mit Werten um das 4- bis 20-fache des normalen Serumspiegels von 70-300 mU/ml (13). Bei dem Anstieg der Amylase im Serum vermutet man

folgenden Pathomechanismus: Die akute entzündliche Schädigung der Bauchspeicheldrüse führt zur Extravasation von Pankreasenzymen in und um das Organ. Über die Lymphe und über kapilläre Resorption gelangt die Amylase in die Blutbahn (2).

Zur Verlaufskontrolle einer akuten Pankreatitis eignet sich die Bestimmung der Amylaseausscheidung im Urin jedoch besser als die der Serumamylase. Während die Serumamylase meist 3 bis 5 Tage nach Krankheitsbeginn wieder zu normalen Werten zurückkehrt, lässt sich oftmals eine Erhöhung der Urinamylase noch 7 bis 10 Tage länger nachweisen (2, 26, 62, 72).

Eine höhere Treffsicherheit in der Pankreatitisdiagnostik erzielten Song et al. (65) durch die Bestimmung der Serumlipase. Bei 90 - 92 % der an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten ihrer Studie war die Lipase erhöht, wohingegen nur 78 % der Fälle eine pathologische Amylaseexkretion im Harn zeigten. Schon 1932 hatten Cherry und Crandall (14) davon berichtet, dass bei Hunden nach Unterbindung des Ductus pancreaticus auch die Serumlipase ansteigt und einen brauchbaren Indikator für Schädigungen des Pankreas darstellt. Aber wegen des labortechnischen und zeitlichen Aufwandes für die Messungen der Lipaseaktivität liegt auch heute noch in der klinisch-chemischen Diagnostik der Pankreatitis das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung der Serum- und Urinamylase. Durch neuere Bestimmungsverfahren

mit einer wesentlich kürzeren Inkubationszeit (52) könnte die Lipase in Zukunft mehr an Bedeutung im klinischen Alltag gewinnen.

Levitt, Rapoport und Cooperband (50) ergänzten 1969 die Pankreatitidiagnostik durch die Untersuchung des Verhältnisses von Amylase-Clearance zur Kreatinin-Clearance. Bei 79 % ihrer Pankreatitispatienten war der Quotient Cl_A/Cl_{Kr} auf das Dreifache des physiologischen Wertes von $2,3 \pm 0,09$ % angestiegen, gegenüber einer nur bei 71 % ihres Krankengutes erhöhten Urinamylase. Als mögliche Ursachen für diese Erhöhung der Clearancerate wurden angeführt: Freisetzung einer Amylaseform, die schneller ausgeschieden wird; Permeabilitätszunahme des Glomerulum für Amylase; Verminderung einer möglichen tubulären Rückresorption der Amylase. Ersteres könnte seine Erklärung finden in dem physiologisch höheren Clearancewert für die Pankreas-Isoamylase, welcher doppelt so hoch ist, wie der für die Speichel-Isoamylase (20, 43). Das Ergebnis einer jüngeren Studie, in der bei akuter Pankreatitis erhöhte Clearancewerte für beide Isoenzyme gefunden wurden, spricht jedoch eher für die zweite Hypothese (53).

Über die Spezifität der Amylase-Clearance-Rate bei akuter Pankreatitis gehen in der neueren Literatur die Meinungen auseinander (9, 19, 23, 48, 49, 51, 74). Besteht jedoch neben der Bauchspeicheldrüsenentzündung gleichzeitig eine Niereninsuffizienz, und wird damit die Bestimmung der

Amylaseexkretion im Urin unzuverlässig, könnte der Quotient Cl_A/Cl_{Kr} zur Pankreatitisdiagnose beitragen.

In den klinischen Labors konnte sich bislang diese Methode routinemässig nicht etablieren.

Der rasche Abfall der erhöhten Serumamylase in Normbereiche bei noch bestehendem akuten Krankheitsgeschehen lässt sich alleine durch die Erhöhung der Amylase-Clearance-Rate jedoch nicht erklären. Ebenso wirkt die auch von Levitt et al. angesprochene Tatsache, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Basalspiegel der Serumamylase nur geringfügig angehoben ist, die Frage nach den Eliminationsmechanismen der Amylase auf.

1.4. DIE ELIMINATION DER AMYLASE AUS DEM SERUM

Im allgemeinen geht man auch heute noch davon aus, dass die Niere für die Entfernung der Amylase aus dem Serum verantwortlich ist. McGeachin und Hargan (28) bestimmten 1956 erstmals die Amylase-Clearance beim Menschen und fanden für Männer einen Wert von $2,08 \pm 0,18$ ml/min und für Frauen $1,52 \pm 0,15$ ml/min. Die Clearance-Werte erwiesen sich als unabhängig von Serumamylasekonzentration und Urinvolumen, woraus die Untersucher folgerten, dass die Amylase in der Niere lediglich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. 1967 setzten Blainey und Notham (10) die Amylase-Clearance in Beziehung zur

Kreatinin-Clearance und erhielten einen von der Nierenfunktion unabhängigen konstanten Wert von 3,0 %. Auch ihre Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine zusätzliche signifikante tubuläre Rückresorption der Amylase, was allerdings in der jüngeren Literatur wieder diskutiert wird (24, 55). Ausserdem ermittelten sie für Amylase ein Molekulargewicht von etwa 45000. Für vergleichbare Proteine, die mit ihrem Molekulargewicht ebenfalls gerade noch im Bereich der Nierengängigkeit liegen, erhielten sie jedoch weit höhere Clearancewerte, nämlich Werte von etwa 10 - 20 % der endogenen Kreatinin-Clearance. Dieses Ergebnis könnte zu der Annahme berechtigen, dass noch zusätzliche extrarenale Stoffwechselwege für die Amylase existieren.

In Experimenten mit Hunden fanden Hiatt et al. (38) 1966 Hinweise für einen solchen extrarenalen Eliminationsweg der Amylase. Nach intravenöser Applikation von Schweinepankreasamylase und ebenso nach Anhebung des endogenen Serumamylasespiegels durch Ligatur des Ductus pancreaticus nahm die Konzentration der Amylase im Lebergewebe zu, während sich der Serumamylasespiegel wieder normalisierte. Dieser Vorgang liess sich nach Hemmung des RES mit Thorotrast nicht wiederholen. Zwei Jahre später erzielten Hiatt et al. (40) dasselbe Resultat mit radiomarkierter J^{131} -Amylase und folgerten daraus, dass bei Hunden über-

schüssige Serumamylase in den Kupfferschen Sternzellen der Leber gespeichert wird, und dass das RES eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Serumamylase spielt. Appert et al. (4) konnten ebenfalls bei Hunden nicht einmal 1% der intravenös verabreichten Amylasemenge im Urin wiederfinden. Bei einer Studie mit Pavianen, die bezüglich ihres Serumamylasespiegels und der Amylase-Clearance mit dem Menschen vergleichbar sind, konnten Duane et al. (20) nach Bolusinjektion von Amylase bei raschem Abfall des Serumspiegels nur 24 % der aus dem Serum verschwundenen Amylase im Urin nachweisen. Auch sie zogen Leber und RES als mögliche extrarenale Eliminationsorte der Amylase in Betracht.

Als ein weiterer Abbaumechanismus wurde von einigen Autoren die Inaktivierung der Amylase durch einen Inhibitor diskutiert (31, 54). Aus Getreidekörnern konnten Proteinmoleküle mit hemmender Wirkung auf die alpha-Amylase isoliert werden (17). Die Existenz eines solchen Amylase-Inhibitors in tierischen Organismen blieb jedoch bislang umstritten (7, 60).

Da die Serum-Amylase auch heute noch als wichtigster Enzymparameter in der Diagnostik der Pankreatitis zählt, und die Kenntnis um ihren Metabolismus gering ist, wurden die folgenden Studien durchgeführt, um mögliche Abbauewege

und ihre Bedeutung zu erforschen. Wenn auch Tierstudien keine direkten Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen erlauben, so ermöglichen sie einerseits die rasche Durchführung schwieriger Experimente und geben andererseits Hinweise für Forschungsansätze beim Menschen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. DER ENDOGENE AMYLASESPIEGEL BEI RATTEN NACH HEPATEKTOMIE

In einer ersten Versuchsgruppe sollte der Effekt einer Hepatektomie auf den endogenen Amylasespiegel der Ratte untersucht werden. Dazu wurden 6 weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Körpergewicht von 200 bis 240 g unter Äthernarkose laparotomiert. Aus der Vena cava inferior wurden zunächst 0,35 ml Blut zur Bestimmung der Amylaseaktivität im Serum entnommen. Danach wurde die Leber durch Ligatur der Versorgungsgefäße aus dem aktiven Stoffwechsel herausgenommen. Um eine hämorrhagische Infarzierung des Darms zu verhindern, wurden dabei neben Arteria hepatica und Vena portae auch die beiden Aa. mesentericae unterbunden. Nach Verschluss der OP-Wunde wurden in stündlichen Abständen weitere Blutproben durch Herzpunktion unter Äthernarkose gewonnen (79), und die Serumamylasekonzentration kontrolliert.

2.2. INJEKTION VON AMYLASE BEI NEPHREKTOMIERTEN UND HEPATEKTOMIERTEN RATTEN

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten von 200 - 240 g Körpergewicht wurden in vier Gruppen zu je 8 Tieren eingeteilt und unter Äthernarkose operiert.

Die Tiere der 1. Gruppe wurden nephrektomiert (NE), indem nach Laparotomie beide Nierenhili komplett unterbunden wurden.

Bei den Tieren der 2. Gruppe wurden die Leber (HE) und zwangsläufig auch der Gastrointestinaltrakt durch Ligatur der Arteria hepatica communis, der Arteriae mesentericae superior et inferior und der Vena portae in der genannten Reihenfolge ausgeschaltet.

Die 3. Gruppe wurde sowohl nephrektomiert als auch hepatektomiert (NE + HE).

Die Tiere der 4. Gruppe dienten als Kontrollkollektiv (KO) und wurden lediglich einer Scheinoperation unterworfen.

Bei den operativen Eingriffen blieb das Pankreas möglichst unberührt.

Direkt nach Unterbindung der genannten Gefäße bzw. nach der Scheinoperation wurde allen Tieren aus der Vena cava 0,35 ml Blut zur Bestimmung des basalen Serumamylasespiegels entnommen. Anschliessend wurde 1 ml physiologische Kochsalzlösung mit 1 mg Schweinepankreasamylase (c. 300 U) dort injiziert.

Zehn Minuten nach der Amylaseinjektion wurde bei allen Tieren noch eine Blutprobe aus der unteren Hohlvene gewonnen und danach die Bauchdecke wieder verschlossen. In stündlichen Abständen wurden weitere Proben durch Herzpunktion unter kurzer Äthernarkose entnommen.

2.3. AMYLASEINJEKTION BEI NEPHREKTOMIERTEN RATTEN NACH ENZYMINDUKTION

Um eventuell eine höhere Abbaurate der Amylase durch die Leber zu erzielen, wurde bei vier weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Körpergewicht von 200 - 240 g eine Enzyminduktion durchgeführt. Dazu wurde den Tieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 80 mg pro kg Körpergewicht Phenobarbital, aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung, in die freie Bauchhöhle appliziert. Am 4. Tag wurden sie laparotomiert und nephrektomiert. Anschließend wurde Blut entnommen, ein Amylasebolus von 300 U injiziert und danach entsprechend dem experimentellen Vorgehen in den ersten Versuchsgruppen Blutproben zur Amylasebestimmung gewonnen.

2.4. INKUBATION VON HEPARINISIERTEM BLUT MIT ERHÖHTEM AMYLASESPIEGEL

Zwei Ratten wurden laparotomiert und erhielten eine Injektion von 1 mg Schweinepankreasamylase in 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung. Zehn Minuten post injectionem wurden die Tiere entblutet und das Blut in heparinisiertem Zustand bei 37°C unter leichtem Schütteln für 4 Stunden inkubiert. Zu Beginn und während der Inkubation wurden in stündlichen Abständen Blutproben zur Bestimmung der Amylaseaktivität gewonnen.

2.5. INKUBATION VON GEWEBSPROBEN MIT AMYLASE

Um eine mögliche Hemm- oder Abbauwirkung verschiedener Gewebe auf Amylase zu untersuchen, wurden von 2 Ratten Gewebeproben folgender Organe zu je 300 mg entnommen: Gehirn, Herz, Milz, Niere, Muskel. Jeweils 4 Proben zu 300 mg wurden aus Lunge, Leber, Dünn- und Dickdarm von Ratten gewonnen. Die Gewebeproben wurden sofort nach Entbluten der Tiere abgewogen, zerkleinert und in 5 ml Krebspuffer gegeben, der ca. 18000 mU Schweinepankreasamylase und 2 % Rinderalbumin enthielt. Zuvor war die Pufferlösung für 30 Minuten mit Sauerstoff angereichert worden, um dem Gewebe während der Inkubation Stoffwechselleistungen zu ermöglichen. Vor und nach der Inkubation von 90 Minuten bei 37°C wurden Proben entnommen, um die Amylasekonzentration in der Pufferlösung zu ermitteln.

2.6. TESTVERFAHREN

Zur Bestimmung der Amylaseaktivitäten wurde der Phadebas-Amylasetest (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala Sweden) angewandt. Dieser Test gehört zu den colorimetrischen Verfahren und basiert auf folgendem Prinzip (13):

Ein Perlpolymerisat aus löslicher Stärke dient als Substrat. Daran sind über kovalente Bindungen blaue Farbstoffgruppen gekoppelt, und es entsteht so ein unlös-

liches blaues Stärkederivat. Dieses Stärkederivat wird nun von alpha-Amylase zu Fragmenten hydrolysiert, die die an sie gebundenen Chromophore mit in Lösung nehmen. Je höher der Amylasegehalt im Testansatz ist umso mehr Farbkomplexe gehen in Lösung, und umso grösser ist die Extinktion, die photometrisch bei 620 nm gemessen wird. Bei hohem Amylasegehalt wurden die Serumproben vor der Messung verdünnt. Alle Amylasekonzentrationen wurden durch Doppelbestimmungen ermittelt.

3. ERGEBNISSE

=====

3.1. DER ENDOGENE AMYLASESPIEGEL BEI HEPATEKTOMIERTEN RATTEN

Eine Gruppe von 6 Ratten wurde hepatektomiert, und der endogene Amylasespiegel wurde beobachtet. Wie Tabelle 1 zeigt, sank die endogene Amylaseaktivität der Tiere innerhalb von drei Stunden von durchschnittlich 5930 ± 900 mU/ml auf 4563 ± 980 mU/ml, das bedeutet eine Abnahme um fast 25 %. Der t-Test für verbundene Stichproben ergab Signifikanz auf dem ein-Prozent-Niveau. Da bei dem im vorigen Kapitel beschriebenen operativen Vorgehen die Blutversorgung des Pankreas durch die A. pancreaticoduodenalis superior und die A. lienopancreatica erhalten bleibt, kann man dieses Ergebnis als Hinweis für eine Beteiligung der Leber an der endogenen Amylaseproduktion bei der Ratte betrachten.

3.2. INJEKTION VON AMYLASE NACH NEPHREKTOMIE UND HEPATEKTOMIE

Um Niere und Leber bezüglich ihrer Beteiligung an der Elimination der Amylase aus dem Serum vergleichen zu können, wurde eine Amylaseinjektionsstudie bei Ratten durchgeführt. Nachdem die Tiere nephrektomiert (NE) bzw. hepatektomiert (HE) oder beide Organe ausgeschaltet (NE + HE) worden waren, wurde durch eine Bolusinjektion von 1 mg Schweinepankreasamylase der in unserem Kollektiv

normale Serum-Amylasespiegel von 4870 ± 1600 mU/ml auf Werte von 64820 ± 14470 mU/ml angehoben. Es wurde somit der Amylasespiegel auf das 10- bis 15-fache des Normalwertes erhöht, wie es auch bei der akuten Pankreatitis des Menschen der Fall sein kann. Dieser Wert von ca. 65000 mU/ml, der 10 Minuten nach der Amylaseinjektion gemessen wurde, diente bei jedem Tier für die weiteren Werte als Bezugsgrösse und wurde gleich 100 % gesetzt. Die 1 und 2 Stunden danach erhaltenen Werte wurden als noch im Serum vorhandene Amylaseaktivität prozentual zu diesem 10-Minuten-Ausgangswert angegeben.

Es wurden nur die Blutproben bei 70 Minuten und 130 Minuten post injektionem mit in die Auswertung hineingenommen, weil die Tiere sich zwar direkt nach der Operation in der Regel gut erholten und im Käfig umherliefen, jedoch nach etwa 3 Stunden besonders in den Gruppen 2 und 3 häufiger Schocksymptome auftraten. Wir glauben aber, auch bei der kurzen Versuchszeit vergleichende Aussagen über das Verhalten des Serumamylasespiegels machen zu können, denn bei früheren Untersuchungen in unserem Labor (80) und in der Studie mit Pavianen von Duane et al. (20) zeigte sich nach Amylaseinjektion ein monoexponentieller Kurvenverlauf mit einer sehr kurzen Halbwertszeit für Amylase.

Die 70-min und die 130-min-Prozentwerte wurden nun in den einzelnen Gruppen gemittelt und miteinander verglichen (siehe Tab. 2-5).

In der Gruppe 1 (NE) waren nach 1 Stunde vom Ausgangswert noch $74,1 \pm 8,0$ % an Amylasekonzentration im Serum vorhanden. In der Gruppe 2 (HE) waren es noch $65,8 \pm 11,4$ % und in der Gruppe 3 (NE + HE) $83,8 \pm 10,6$ %, wohingegen das Serum der Kontrollgruppe nach einer Stunde nur noch $48,9 \pm 8,0$ % der Ausgangsaktivität enthielt. Unter normalen Bedingungen sinkt demnach der künstlich erhöhte Serumamylasespiegel bei der Ratte in einer Stunde um die Hälfte ab. Dieses Ergebnis würde in etwa mit einem Wert für die Halbwertszeit der Amylase bei Ratten von $57,50 \pm 10,59$ min übereinstimmen, der in der erwähnten früheren Studie in unserem Labor ermittelt wurde. Nach 2 Stunden waren vom Ausgangswert in der Gruppe 1 noch $49,3 \pm 10,7$ %, in der Gruppe 2 $45,6 \pm 9,7$ % und in der Gruppe 3 noch $65,3 \pm 9,2$ % nachzuweisen. In der Kontrollgruppe war der Spiegel wiederum etwa um die Hälfte auf $26,0 \pm 7,5$ % abgefallen.

Um die Unterschiede zwischen den Gruppen auf ihre Signifikanz zu prüfen, wurden die Prozentwerte aller 4 Gruppen bei 70 bzw. 130 min. im t-Test für ungepaarte Stichproben ausgewertet (siehe Tab. 6).

Von der Kontrollgruppe wichen die Ergebnisse der übrigen Gruppen signifikant ab ($p < 1$ % bzw. $p < 0,1$ %).

Gruppe 1 (NE) und Gruppe 2 (HE) unterschieden sich in ihrem Effekt auf den Amylasespiegelabfall weder im Ein- noch im Zweistundenwert signifikant voneinander. Zwischen

Gruppe 1 (NE) und Gruppe 3 (NE + HE) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 1 \%$) erst beim Zweistundenwert. Die Ergebnisse der Gruppen 2 (HE) und 3 (NE + HE) waren für beide Werte signifikant ($p < 1 \%$ bzw. $p < 0,1 \%$) voneinander verschieden.

3.3. AMYLASEINJEKTION BEI ENZYMINDUZIERTEN RATTEN

Es wurde versucht, die Elimination von Amylase durch die Leber mit Hilfe einer Enzyminduktion zu beeinflussen. Dazu diente Phenobarbital, das bekanntlich zahlreiche enzymatische Prozesse in der Leber zu potenzieren vermag (57). Nachdem bei den Versuchstieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen Phenobarbital intraperitoneal injiziert worden war, wurden die Tiere am vierten Tag nephrektomiert und erhielten eine Amylaseinjektion. Anschliessend wurde der Abfall des Serumamylasespiegels dieser Tiere mit dem in der Gruppe 1 (NE) verglichen. Der Einstundenwert ergab bei den Phenobarbitaltieren $75,6 \pm 4,9 \%$, während nach 2 Stunden noch durchschnittlich $55,6 \pm 9,9 \%$ des Ausgangswertes im Serum enthalten waren (siehe Tab.7). Der Serumamylaseabbau war hier im Vergleich mit den nephrektomierten Ratten ohne Enzyminduktion eher etwas verlangsamt, der t-Test für unverbundene Stichproben ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

3.4. INKUBATION VON BLUT MIT ERHÖHTEN AMYLASEWERTEN

Da trotz Ausschaltung von Niere und Leber der künstlich erhöhte Serumamylasespiegel innerhalb von 2 Stunden um ca. 35 % abgefallen war, stellte sich die Frage nach weiteren Eliminationsfaktoren. Zunächst wurde eine mögliche Amylaseinaktivierung im Blut selbst untersucht, und dazu heparinisiertes Blut mit einem Amylasegehalt von etwa 40000 mU/ml bei 37°C inkubiert. Stündlich wurde die Amylasekonzentration im Serum kontrolliert, wobei sich keine bedeutende tendenzielle Veränderung des Amylasespiegels über 4 Stunden zeigte (siehe Tab. 8).

3.5. INKUBATION VERSCHIEDENER GEWEBE MIT AMYLASE

300 mg zerkleinerte Gewebeproben verschiedener Rattenorgane wurden in 5 ml Pufferlösung mit ca. 3500 mU/ml Amylase für 90 min bei 37°C inkubiert. Die Amylasekonzentrationen in der Pufferlösung vor und nach der Inkubation wurden miteinander verglichen, um dadurch Aufschluss über eine eventuelle metabolische oder inhibitorische Wirkung der jeweiligen Gewebeproben auf die Amylase zu gewinnen. Wie die Tabelle 9 zeigt, liess sich bei keiner der Gewebeproben eine eindeutige Verminderung der Amylaseaktivität feststellen. Gehirngewebe, Herz, Milz, Niere, Muskel, Lunge, Leber, Dünn-

und Dickdarm der Ratten zeigten bei dieser Methode keine Stoffwechselaktivitäten oder Freisetzung eines Inhibitors, die zu einer Abnahme der Amylasekonzentration geführt hätten. Die Aktivitätszunahme bei den Geweben von Dünn- und Dickdarm ist möglicherweise auf in der Darmmukosa vorhandene Amylase zurückzuführen, die teilweise erst im Laufe der Inkubation herausgelöst wurde.

4. DISKUSSION

=====

4.1. ZUR FRAGE DER HERKUNFT DER SERUMAMYLASE

In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass eine Erhöhung der Serumamylase nicht nur im Rahmen einer akuten Pankreatitis auftritt, sondern auch bei anderen Krankheitsbildern beobachtet wird. In der Hauptsache sind hier zu nennen : Parotitis, Erkrankungen der Gallenwege, Hepatitis, penetrierendes Duodenalgeschwür, Syndrom der afferenten Schlinge, akute Appendizitis, Darmverschluss, Mesenterialinfarkt, Peritonitis, rupturierte Extrauterin gravidität, dissezierendes Aortenaneurysma, Schädel-Hirn-Trauma, Ketoazidose, Verbrennungen und Schock sowie Einnahme von Steroiden und Opiaten (36, 45, 46, 48, 61, 67, 77). Bei vielen der genannten Erkrankungen muss man zwar eine Beteiligung der Bauchspeicheldrüse etwa in Form einer Begleitpankreatitis annehmen, doch findet sich häufig auch kein Anhalt für eine zusätzliche Pankreasaffektion. Dies führt zwangsläufig zu der Frage, welche anderen Organe zur Synthese von Amylase fähig sind und unter pathologischen Bedingungen eine Aktivitätszunahme des Enzyms im Serum verursachen könnten.

Hier stand bei verschiedenen Autoren die Leber als möglicher Amylaseproduzent zunächst weit mehr im Mittelpunkt des Interesses, als im Zusammenhang mit der Frage nach den Abbauwegen der Amylase.

1954 stellten Roe et al. (58) bei Experimenten mit Ratten fest, dass sich nach Pankreatektomie weder Serumamylaseaktivität noch Amylaseexkretion durch die Nieren änderten. Eine zusätzliche Parotidektomie, 1958 von McGeachin et al. (29) bei Ratten durchgeführt, erbrachte dasselbe Resultat, woraus die Autoren folgerten, dass es noch andere Quellen für die Serumamylase geben muss. Zwei Jahre später zeigten McGeachin und Potter (32), dass sich in isolierten Leberzellen Amylase befindet, und dass nach Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff oder N-Nitrosodimethylamin der Serumamylasespiegel bei Ratten und der Amylasegehalt in den Leberzellen erniedrigt waren. Sie schlossen daraus auf eine Amylasesynthese in der Leber von Ratten. Zur gleichen Zeit konnten Arnold, Brosemer und Rutter (5, 12, 59) in mehreren 'Liver-Amylase'-Studien ebenfalls die Synthese von Amylase in der Rattenleber nachweisen. Bei der Perfusion frischer isolierter Rattenleber mit einer Nährlösung, der L-Leucin- C^{14} zugesetzt worden war, gelang es ihnen, dieses Isotop in der neu synthetisierten Amylase aufzuzeigen. Ausserdem errechneten sie eine Amylasesyntheserate der Leber von ca. 0,5% der gesamten Proteinsynthese und kamen zu dem Schluss, dass die Leber, wenn nicht die einzige, so doch die Hauptquelle für die Serumamylase bei der Ratte unter physiologischen Bedingungen darstellt. Die gleiche Vermutung äusserten auch Dreiling

und Janowitz (41) in einer Studie über die Plasmaamylase. Bei weiteren Perfusionsstudien mit Rattenlebern konnten McGeachin et al. (33, 34, 35) eine Hemmung der Amylasesynthese erzielen durch Sauerstoffmangel im Perfusionsmedium oder Zusatz von Antimetaboliten wie Puromycin und von Hemmstoffen bzw. Entkopplern der Atmungskette wie Zyanid und Dinitrophenol, und wiesen somit ebenfalls nach, dass es sich in der Leber um eine de-novo-Synthese von Amylase handelt, bei der ATP verbraucht wird. Andere Autoren konnten bei in-vivo-Experimenten mit Ratten bzw. Hunden ein Absinken des Serumamylasespiegels nach Schädigung oder Entfernung der Leber beobachten (16, 56). So beschrieb Cucchi (16) bei Ratten 12 Stunden nach Leberläsion einen Abfall des endogenen Serumamylasespiegels um 40%. Die eigenen Versuche ergaben 3 Stunden nach Ausschaltung der Leber einen Verlust der Amylaseaktivität im Rattenserum um 20 bis 25%.

Einen weiteren Fortschritt in der Frage nach der Herkunft der Amylase erbrachte ihre Auftrennung in Isoamylasen mit Hilfe von elektrophoretischen und chromatographischen Methoden. Anhand des Isoamylasemusters konnten Hammerton und Messer (37) den Beweis erbringen, dass bei Ratten die Serumamylase von der Leber produziert wird, während das Pankreas nur unter pathologischen Bedingungen eine Erhöhung des Amylasespiegels bewirkt. R.R. Joseph (42) gelang es schliesslich 1973 bei Ratten die Leberisoamylase

darzustellen und einige ihrer physikochemischen Eigenschaften zu beschreiben.

Im menschlichen Serum lassen sich zwei Isoamylasen, eine Pankreas- und eine Speichelisoamylase darstellen. Mit grosser Sicherheit kann man annehmen, dass das Pankreas die Quelle der Pankreasisoamylase ist, während die Speichelisoamylase nicht ohne weiteres den Speicheldrüsen zugeordnet werden kann, da sie auch mit erhöhter Aktivität in Organen angetroffen wurde, die möglicherweise ebenfalls an der Amylasesynthese beteiligt sind. Von der Gesamtaktivität der Serumamylase entfallen normalerweise etwa 40% auf die Pankreas- und 60% auf die Speichelamylase. Im Urin findet man ein Verhältnis von 3:1 zugunsten der Pankreasisoamylase (25). Bei Pankreatitis bzw. Parotitis konnte die Erhöhung der Serumamylase auf eine Aktivitätszunahme der jeweils dem betroffenen Organ zugehörigen Isoamylase zurückgeführt werden. Takeuchi et al. (68) konnten aber ausserdem eine Zunahme der Speichelisoamylase bei Patienten mit chronischer Hepatitis feststellen. Warshaw (75) berichtet von einem dritten Isoenzym, welches bei Patienten mit Lebererkrankungen gehäuft auftritt. Gamklou und Schersten (27) allerdings, sowie Karn et al. (44) konnten in jüngster Zeit in menschlichen Leberextrakten weder eine weitere Leberisoamylase noch überhaupt eine signifikante Amylaseaktivität entdecken. Lediglich die Existenz einer alpha-1,4-glucosidase

konnte von den Autoren nachgewiesen werden.

Wie bei der menschlichen Leber, so ist auch bei Tuba ovarica und bei Intestinum nach wie vor umstritten, ob und in welchem Ausmass beide Organe Amylase produzieren und in das Blut abgeben können. In neueren Veröffentlichungen wird berichtet, dass auch Lungencarcinomgewebe und Ovarial-Ca. zur Amylasesynthese fähig sind (3, 66, 71).

4.2. DIE LEBER ALS ABBAUORT FÜR DIE SERUMAMYLASE

Mit den Amylaseinfusionsstudien von Hiatt und Bonorris (38, 39, 40) und Appert et al. (4, 83) kam die Leber auch als möglicher Eliminationsort für Amylase in die Diskussion.

Bei der eigenen hier beschriebenen Amylaseinjektionsstudie bei Ratten ergaben sich deutliche Hinweise für eine Beteiligung der Leber an der Elimination der Amylase aus dem Serum. Im Vergleich zu einem Normalkollektiv war der Serumamylaseabfall nach intravenösem Amylasebolus signifikant verzögert bei hepatektomierten Tieren, d.h. aufgrund des Leberausfalls wurde die Amylase nur verlangsamt aus dem Serum entfernt. Dabei dürfte die zwangsläufige Ausschaltung des Gastrointestinaltraktes quantitativ keine wesentliche Rolle spielen. Zwar sind bislang keine Untersuchungen bekannt, in denen die Ausscheidungsrate der Serumamylase durch den Magen-Darm-Trakt bestimmt worden ist, doch lassen die Ergebnisse von Beeken et al. (6) bezüglich der Albumin-Clearance durch den GIT den

Schluss zu, dass die Clearance der im Molekulargewicht mit Albumin vergleichbaren Amylase durch den GIT nur höchstens 1 - 2% derjenigen durch die Niere beträgt und damit in unserer Studie vernachlässigt werden konnte.

Zwischen den hepatektomierten und nephrektomierten Tieren gab es im Verhalten des Serumamylasespiegels nach Bolusinjektion keinen signifikanten Unterschied. Den Mittelwerten nach verringerte sich die Amylasekonzentration jedoch bei den hepatektomierten Ratten etwas schneller als dies bei den nephrektomierten Tieren der Fall war. Zieht man nun in Betracht, dass nach Ausschaltung der Leber weniger endogen produzierte Amylase anfällt, lassen die gewonnenen Ergebnisse den Schluss zu, dass Leber und Niere bei der Ratte in quantitativ vergleichbarer Masse an der Elimination der Serumamylase beteiligt sind. Den Ergebnissen in der dritten Versuchsgruppe nach zu urteilen, stellen beide Organe jedoch nicht die einzigen Eliminationsorte für die Amylase dar. Trotz Ausschaltung der Leber inklusive GIT und Niere war hier der Amylasespiegel zwei Stunden post injectionem von durchschnittlich 78000 mU/ml auf 53000 mU/ml abgesunken, und damit muss auf einem weiteren Stoffwechselweg Amylase aus dem Serum verschwunden sein.

Hiatt und Bonorris (38) konnten in der eingangs geschilderten Studie bei Hunden, die auch bei erhöhter Amylase-

konzentration im Blut nur über eine minimale Amylase-Clearance durch die Niere verfügen (22), einen Abfall des künstlich erhöhten Serumamylasespiegels verhindern, indem sie das gesamte RES durch vorherige Thorotrastgabe blockierten.

Das retikuloendotheliale System wird bekanntlich gebildet vom Retikuloendothel, den lymphoretikulären Organen und von den Makrophagen und spielt eine wichtige Rolle beim Blutabbau, bei der Bildung von Gallenfarbstoffen, bei der Abwehr von Bakterien und Fremdkörpern, sowie im Eiweißstoffwechsel. Ein Retikuloendothel kommt in den Kapillaren der Leber (Kupffersche Sternzellen), der Nebennierenrinde, des Knochenmarks und der Milz vor (76).

Für unsere Amylaseinjektionsstudie bedeutet dies, dass nach Ausschaltung von Niere, Leber und auch Gastrointestinaltrakt noch ein grosser Teil des RES funktionsfähig war und damit für die Entfernung der Amylase aus dem Serum verantwortlich gemacht werden könnte.

Eine weitere Untersuchung befasste sich mit der Frage, ob der Amylaseelimination durch die Leber noch zusätzlich ein enzymatischer Prozess zugrundeliegt, der durch eine Enzyminduktion gesteigert werden könnte. Mit Phenobarbital, einem universalen Enzyminduktor, wurde eine derartige Potenzierung des Leberstoffwechsels bewirkt (57).

Wie Untersuchungen gezeigt haben, lassen sich nicht nur Enzymsysteme, die exogen zugeführte Stoffe metabolisieren, in der Leber induzieren, sondern auch solche, die endogen produzierte Substanzen, wie etwa das Cortisol abbauen (11). Bei unserem Versuch zeigten sich jedoch keine Unterschiede im Amylaseabbau zwischen enzyminduzierten und nicht enzyminduzierten nephrektomierten Ratten. Bei den enzyminduzierten Tieren war die Amylaseelimination geringgradig verlangsamt, was möglicherweise auf eine erhöhte endogene Amylaseproduktion in der Leber zurückzuführen ist. Zwar war der Basalspiegel zu Beginn des eigentlichen Versuches normal, doch könnte eine bis zum Operationsbeginn intakte Nierenfunktion eine solche Erhöhung der endogenen Amylaseproduktion kompensiert haben.

4.3. WEITERE MÖGLICHE ELIMINATIONSMECHANISMEN FÜR DIE AMYLASE

Neben einer Speicherung oder einem aktiven enzymatischen Abbau der Amylase in der Leber wurde auch die Freisetzung eines Amylaseinhibitors durch die Leber, proportional zu einer Amylasekonzentrationserhöhung im Serum vermutet (4).

Schon früher hatten McGeachin und Lewis (31) festgestellt, dass bei Elektrophorese von Serum gesunder Probanden die Summe der Amylaseaktivitäten in den einzelnen Proteinfractionen wesentlich grösser war, als die im

Gesamtserum gemessene Aktivität. Dieser Unterschied war bei Seren von Pankreatitispatienten nicht zu beobachten. Ausserdem konnte die Amylaseaktivität in einer Serumproteinfraktion durch Hinzufügen von verdünntem Gesamtserum vermindert werden. Die Autoren schlossen daraus, dass im Serum von gesunden Personen ein Amylaseinhibitor vorhanden ist, der bei Pankreatitispatienten wahrscheinlich infolge Zerstörung durch proteolytische Fermente nicht nachzuweisen ist, und der durch Elektrophorese aus dem Serum entfernt wird. Eine Reihe anderer Autoren äusserte ähnliche Vermutungen (18, 54, 69). Doch eine neuere Studie von Ryan und Appert (60) stellt die Existenz eines solchen Inhibitors sehr in Frage. Sie infundierten bei Schweinen radiomarkierte Amylase bzw. nicht markierte Amylase und verglichen danach die durch Ermittlung der Radioaktivität bzw. Enzymaktivität gewonnenen Serumverlaufskurven miteinander. Ein serumeigener oder ein bei Erhöhung der Amylase von der Leber ins Serum abgegebener Inhibitor hätte zu einer Dissoziation der beiden Kurven führen müssen, die Kurven stimmten jedoch miteinander überein.

Einen weiteren möglichen Regulationsmechanismus für die Serumamylase brachten Hiatt et al. (39) in die Diskussion. Sie beobachteten bei einer Studie mit Hunden und Schweinen, dass nach intravenöser Applikation

von Amylase diese zunächst vorübergehend an die roten Blutzellen gebunden und dann kontinuierlich wieder an das Serum abgegeben wurde.

Die Inkubation von heparinisiertem Blut mit erhöhtem Amylasespiegel erbrachte in unserem Labor keinen Hinweis für die von Hiatt et al. beschriebene Bindung und Inaktivierung der Amylase durch die Erythrozyten oder für eine inhibitorische bzw. metabolische Wirkung anderer Blutbestandteile auf das Enzym. Auch Duane et al. (20) und Appert und Ryan (60) in ihrer oben erwähnten Studie mit markierter Amylase konnten diese Beobachtungen von Hiatt et al. nicht bestätigen.

Ebenso wie das heparinisierte Blut zeigten die verschiedenen Gewebeproben in unserer Inkubationsstudie keinen deutlichen Einfluss auf die Amylaseaktivität. Diese eigenen Inkubationsversuche hatten zweifellos mehr qualitativen als quantitativen Charakter. Zudem könnte eingesetzt werden, dass bei den Versuchen die inkubierten Gewebe nicht lange genug lebensfähig waren. Frühere Untersuchungen von Weis und Dietschy (78) zeigten allerdings, dass inkubierte Gewebe bei der hier angewandten Methode über zwei Stunden normale Stoffwechselleistungen erbringen. Um zuverlässigere Aussagen über die Beeinflussung des Amylasemetabolismus durch die verschiedenen Gewebe zu erhalten, müssten hierzu genauere und aufwendigere Untersuchungsverfahren, etwa getrennte Organperfusio-

nen und weitere Experimente mit markierter Amylase angewandt werden.

Die in Tierexperimenten gewonnenen Erkenntnisse können, wie beispielsweise die Literatur zur Frage einer Amylasesynthese in der Leber zeigt, nicht bedenkenlos auf den menschlichen Organismus übertragen werden. Dennoch lassen die hier und in den Studien anderer Untersucher erzielten Ergebnisse folgende Aussagen zu über die diagnostische Zuverlässigkeit der Amylasekonzentration in Serum und Urin und über das Verhalten der Amylase bei Patienten mit akuter Pankreatitis sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Eine Erhöhung der alpha-Amylase in Serum und Urin ist kein zwingender Hinweis für das Vorliegen einer akuten Pankreatitis oder Parotitis bzw. für eine direkte Beteiligung der beiden Organe am Krankheitsgeschehen. Mit grosser Wahrscheinlichkeit besitzen auch andere Organe die Fähigkeit, Amylase zu produzieren und können unter pathologischen Bedingungen ebenfalls eine Hyperamylasämie verursachen.

Das schnelle Absinken der erhöhten Serumamylase auf Normalwerte bei akuter Pankreatitis ist auf eine rasche renale und extrarenale Elimination der Amylase mit sehr

kurzer Halbwertszeit zurückzuführen. Normale Amylasewerte schliessen daher das Bestehen einer akuten Pankreatitis nicht aus. Für die Diskrepanz zwischen Serum- und Urinamylasekonzentration im Verlauf dieses Krankheitsbildes wird eine Erhöhung der Clearance rate für die Amylase, insbesondere der hohe Clearancewert für die Pankreasamylase, verantwortlich gemacht (21, 53, 74).

Bei Patienten mit schwerem Nierenversagen wird beobachtet, dass sich für die Serumamylase ein neues Steady-State auf höherem Konzentrationsniveau entwickelt, und kein weiterer Anstieg der Serumamylase trotz Ausfall der Nierenfunktion erfolgt. Es muss demnach ein zusätzlicher extrarenaler Eliminationsweg für Amylase vorhanden sein. Während die Existenz eines Amylaseinhibitors sehr bezweifelt werden muss, sprechen einige Autoren dem Retikuloendothelialen System und damit auch der Leber eine grosse Bedeutung in der Regulation des Serumamylasespiegels zu. Die hier beschriebene Amylaseinjektionsstudie weist auf eine wesentliche Beteiligung der Leber an der Elimination der Serumamylase hin.

Welchen Anteil nun jeweils Niere und Leber bzw. RES am Metabolismus der Amylase haben, muss offen bleiben; ebenso die Frage nach anderen Faktoren, die den Serumamylasespiegel regulieren. Dabei dürfte es für künftige

Studien von Bedeutung sein, dass pathologische und artifizielle Erhöhungen des Amylasespiegels und anschliessende Verlaufsbeobachtungen ja keine Rückschlüsse auf das physiologische Verhalten des Enzyms im Blutserum erlauben.

Letztlich ist auch nicht bekannt, welchen Sinn und welche physiologische Funktion die Existenz von alpha-Amylase im Blut hat. Ob hierbei die Amylase eine Aufgabe im Sinne einer Stoffwechselleistung im Serum erfüllt oder ob es sich lediglich um ein 'Überlaufen' von Enzym aus Organen mit einer hohen Amylaseproduktion oder etwa um eine Freisetzung von Amylase im Rahmen der physiologischen Gewebszellmauserung der sie produzierenden Drüsen handelt, wird ebenfalls Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In Experimenten mit Ratten und mit Hilfe von Inkubationsstudien sollten weitere Erkenntnisse über den Metabolismus der Serumamylase gewonnen werden.

Bei hepatektomierten Ratten zeigte sich nach 3 Stunden ein Abfall des endogenen Serumamylasespiegels um 20-25%, was für eine Amylaseproduktion in der Rattenleber spricht. Nach einer Injektion von 300 U Amylase sank der Serumamylasespiegel bei Kontrolltieren in einer Stunde um etwa 50% ab. Wurden die Tiere hepatektomiert oder nephrektomiert, trat in beiden Fällen nach Bolusinjektion eine deutliche Verzögerung der Amylaseelimination auf. Dabei ergab sich zwischen nephrektomierten und hepatektomierten Tieren kein signifikanter Unterschied, woraus geschlossen werden kann, dass der Anteil von Leber und Niere an der Entfernung der Amylase aus dem Serum annähernd gleich gross ist. Durch eine Enzyminduktion mit Phenobarbital liess sich die Elimination von Amylase durch die Leber nicht beschleunigen. Wurden bei Ratten gleichzeitig sowohl Leber als auch Niere ausgeschaltet, war nach Amylase-Bolus der Aktivitätsverlust des Enzyms im Serum pro Stunde am geringsten. Dennoch verschwanden in 2 Stunden etwa 35% der applizierten Amylase, d.h., Amylase muss auf einem weiteren Stoffwechselweg aus dem Serum entfernt oder inaktiviert worden sein. Die durch-

geführten Inkubationsversuche mit heparinisiertem Blut und Gewebeproben von Gehirn, Herz, Milz, Niere, Muskel, Lunge, Leber, Dünn- und Dickdarm ergaben keinen Hinweis für eine metabolische oder inhibitorische Wirkung der Blutbestandteile oder genannten Gewebe auf hinzugegebene alpha-Amylase.

Welche weiteren Regulationsmechanismen für die Serumamylase existieren, und in welchem Masse die gewonnenen Ergebnisse auch auf den menschlichen Organismus übertragen werden können, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Alpers, D.H., M. Solin:
The characterization of rat intestinal amylase.
Gastroenterology 58, 833 - 842 (1970)
2. Ambromovage, A.M., J.M. Howard, F.W. Parent:
The twenty-four hour excretion of amylase and lipase
in the urine.
Ann. Surg. 167, 539 - 546 (1968)
3. Amman, R.W. et al.:
Hyperamylasemia with carcinoma of the lung.
Ann. Int. Med. 78, 521 - 525 (1973)
4. Appert, H.E. et al.:
Disappearance of intravenously injected pancreatic enzymes.
Surg. Gynecol. Obstet. 127, 1281 - 1287 (1968)
5. Arnold, M., W.J. Rutter:
Liver amylase; III. Synthesis by the perfused liver and
secretion into the perfusion medium.
J. Biol. Chem. 238, 2760 - 2764 (1963)
6. Beeken, W.L.:
Clearance of circulating radiochromated albumin and
erythrocytes by the gastrointestinal tract of normal
subjects.
Gastroenterology 52, 35 - 41 (1967)
7. Berk, J.E.:
Serum amylase and lipase - newer perspectives.
J. Amer. Med. Ass. 199, 134 - 138 (1967)

8. Berk, J.E., J. Shimamura, L. Fridhandler:
Amylase changes in disorders of the lung.
Gastroenterology 74, 1313 - 1317 (1978)
9. Bindrich, D., H.K. Dürr, J. Ch. Bode:
Zur Häufigkeit einer Makroamylasämie und zur diagnostischen
Wertigkeit des Quotienten Amylaseclearance - Kreatinin-
clearance.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 954 - 956 (1976)
10. Blainey, J.D., B.E. Northam:
Amylase excretion by the human kidney.
Clin. Sci. 32, 377 - 383 (1967)
11. Bledsoe, T. et al.:
An effect of o,p'DDD on the extra-adrenal metabolism of
cortisol in man.
J. clin. Endocrin. 24, 1303-1311 (1964)
12. Brosemer, R.W., W.J. Rutter:
Liver amylase; I. Cellular distribution and properties.
J. Biol. Chem. 236, 1253 - 1258 (1961)
13. Ceska, M., K. Birath, B. Brown:
A new rapid method for the clinical determination of alpha-
amylase activities in human serum and urine. Optimal con-
ditions.
Clin. chim. Acta 26, 437 - 444 (1969)
14. Cherry, L.S., L.A. Crandall:
Specificity of pancreatic lipase: It's appearance in blood
after pancreatic injury.
Am. J. Physiol. 100, 266-273 (1932)

15. Cohnheim, J.:
Zur Kenntniss der zuckerbildenden Fermente.
Arch. pathol. Anatomie u. Physiologie u.f. klin. Med.
28, 241 - 253 (1863)

16. Cucchi, G., S. Hayashi, S. Lamm:
The effect of biliary obstruction on serum amylase
and lipase activity.
Epat. 12, 829 - 836 (1966)

17. O'Donnell, M.D.; K.F. McGeeney:
Purification and properties of an alpha-amylase
inhibitor from wheat.
Biochem. Biophys. Acta 422, 159 - 169 (1976)

18. Dreiling, D.A., Janowitz, H.D., L.J. Josephberg:
Serum iso-amylases.
Ann. Intern. Med. 58, 235 - 244 (1963)

19. Dreiling, D.A., J.J. Leichtling, H.D. Janowitz:
The amylase-creatinine clearance ratio.
Am. J. Gastroenterol. 61, 290 - 296 (1974)

20. Duane, W.C., R. Friedrichs, M.D. Levitt:
Distribution, turnover and mechanism of renal excretion
of amylase in the baboon.
J. clin. Invest. 50, 156 - 165 (1971)

21. Duane, W.C., R. Friedrichs, M.D. Levitt:
Simultaneous study of the metabolic turnover and renal
excretion of salivary amylase-¹²⁵I and pancreatic amylase-¹²⁵I
in the baboon.
J. clin. Invest. 51, 1504 - 1513 (1972)

22. Eto, K. et al.:
Renal excretion of amylase and lipase by dogs.
Arch. Surg. 98, 241 - 244 (1969)
23. Farrar, W.H., W.G. Calkins:
Sensitivity of the amylase-creatinine clearance ratio in
acute pancreatitis.
Arch. Intern. Med. 138, 958 - 962 (1978)
24. Fredriksson, A., G. Jacobson:
Influence of renal function on the urinary excretion of
amylase - an experimental study in the rat.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 33, 313 - 321 (1974)
25. Fridhandler, L., J.E. Berk, M. Ueda:
Isolation and measurement of pancreatic amylase in human
serum and urine.
Clin. Chim. 18, 1493 - 1497 (1972)
26. Gambill, E.E., H.L. Mason:
One-hour value for urinary amylase in 96 patients with
pancreatitis.
J. Amer. Med. Ass. 186, 130 - 134 (1963)
27. Gamklou, R., T. Schersten:
Activity of alpha-amylase and alpha-1,4-glucosidase in human
liver tissue.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 30, 201 - 207 (1972)
28. McGeachin, R.L., L.A. Hargan:
Renal clearance of amylase in man.
J. Appl. Physiol. 9, 129 - 131 (1956)

29. McGeachin, R.L., J.R. Gleason, M.R. Adams:
Amylase distribution in extrapancreatic, extrasalivary
tissues.
Arch. Biochem. Biophys. 75, 403 - 411 (1958)
30. McGeachin, R.L. et al.:
Amylase in fallopian tubes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 130 - 131 (1958)
31. McGeachin, R.L., J.P. Lewis:
Electrophoretic behaviour of serum amylase.
J. Biol. Chem 234, 795 - 798 (1959)
32. McGeachin, R.L., B.A. Potter:
Amylase in isolated liver cells.
J. Biol. Chem. 235, 1354 - 1358 (1960)
33. McGeachin, R.L., B.A. Potter:
Amylase synthesis and transport in the isolated perfused
liver.
Adv. Enzym Regul. 3, 137 - 143 (1965)
34. McGeachin, R.L., B.A. Potter, C.W. Wilson:
Effects of nitrophenols and nitrobenzoic acids on amylase
synthesis and transport in the perfused rat liver.
Arch. Biochem. Biophys. 122, 265 - 269 (1967)
35. McGeachin, R.L., B.A. Potter, R.M. Atherton:
Inhibition of liver amylase synthesis by cyanide;
protective effects of methemoglobin and thiosulfate.
Biochem. Pharmacol. 19, 663 - 667 (1970)
36. Gross, J.B. et al.:
Elevated values for serum amylase and lipase following
administration of opiates.
Proc. Staff Meet Mayo Clin. 28, 81 - 87 (1951)

37. Hammerton, K., M. Messer:
The origin of serum amylase; electrophoretic studies of isoamylases of the serum, liver and other tissues of adult and infant rats.
Biochem. Biophys. Acta 244, 441 - 451 (1971)
38. Hiatt, N., G. Bonorris:
Removal of serum amylase in dogs and the influence of reticuloendothelial blockade.
Am. J. Physiol. 210, 133 - 138 (1966)
39. Hiatt, N., G. Bonorris, G.F. Lanchantin:
Influence of reticuloendothelial blockade on the binding of amylase to blood cells.
Am. J. Physiol. 213, 744 - 748 (1967)
40. Hiatt, N. et al.:
Hepatic deposition of ^{131}I -labeled amylase in dogs: comparison of enzymatic and isotope measurements.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 125 - 130 (1968)
41. Janowitz, H.D., D.A. Dreiling:
The plasma amylase.
Amer. J. Med. 27, 924 - 935 (1959)
42. Joseph, R.R. et al.:
Purification and characterization of rat liver amylase.
Gastroenterology 64, 751 (1973)
43. Kamaryt, J.:
Nierenclearance der Isoamylasen beim Menschen.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, 51 - 52 (1969)

44. Karn, R.C., R.J. Wise, A.D. Merrit:
The tissue origin of serum and urinary alpha-amylase.
Arch. Biochem. Biophys. 175, 144 - 152 (1976)
45. Kelley, M.L.:
Elevated serum amylase level associated with ruptured
ectopic pregnancy.
J. Amer. Med. Ass. 164, 406 - 407 (1957)
46. Knight, A.H., D.N. Williams, G. Ellis:
Significance of hyperamylasemia and abdominal pain in
diabetic ketoacidosis.
Brit. Med. J. 3, 128 - 131 (1973)
47. Kuhn, R.:
Der Wirkungsmechanismus der Amylasen; ein Beitrag zum
Konfigurationsproblem der Stärke.
Ann. Chem. 443, 1 - 73 (1925)
48. Lesser, P.B., A.L. Warshaw:
Differentiation of pancreatitis from common bile duct ob-
struction with hyperamylasemia.
Gastroenterology 68, 636 - 641 (1975)
49. Levine, R.I., F.L. Glauser, J.E. Berk:
Enhancement of the amylase-creatinine clearance ratio
in disorders other than acute pancreatitis.
New Engl. J. Med. 292, 329 - 332 (1975)
50. Levitt, M.D., M. Rapoport, S.R. Cooperband:
The renal clearance of amylase in renal insufficiency,
acute pancreatitis and macroamylasemia.
Ann. Int. Med. 71, 919 - 924 (1969)

51. Levitt, M.D., S.R. Cooperband:
Increased renal clearance of amylase in pancreatitis.
New Engl. J. Med. 292, 364 - 365 (1975)
52. Lifton, L.J. et al.:
Pancreatitis and lipase: A reevaluation with a five-minute
turbidimetric lipase determination.
J. Amer. Med. Ass. 229, 47 - 50 (1974)
53. Long, W.B., J.R. Grider jr.:
Amylase isoenzyme clearance in normal subjects and
in patients with acute pancreatitis.
Gastroenterology 73, 589 - 593 (1976)
54. Neumann, G.J., S. Skupp, J.T. Farrar:
Studies of canine-liver amylase.
Biochem. Biophys. Acta 85, 296- 304 (1964)
55. Noda, A.:
A renal handling of amylase: Evidence for reabsorption by
stop-flow analysis.
Metabolism. 21, 351 - 355 (1972)
56. Northman, M.M., A.D. Callow:
Investigation on the origin of amylase in serum and urine.
Gastroenterology 60, 82 - 89 (1971)
57. Remmer, H.:
Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver
- review article.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 5, 116 - 136 (1972)
58. Roe, J.H., B.W. Smith, C.R. Treadwell:
Blood, urine and tissue amylase in depancreatized rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 79 - 81 (1954)

59. Rutter, W.J. et al.:
Liver amylase; II. physiological role.
J. Biol. Chem. 236, 1259 - 1263 (1961)
60. Ryan, J., H. Appert:
Circulatory turnover of pancreatic amylase.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149, 921 - 925 (1975)
61. Salt, W.B., et al.:
Amylase: It's clinical significance - a review of the
literature.
Medicine 55, 269 - 289 (1976)
62. Saxon, E.I., et al.:
Comparative value of serum and urinary amylase in the
diagnosis of acute pancreatitis.
Arch. Intern. Med. 99, 607 - 621 (1956)
63. Skude, G.:
Sources of the serum isoamylases and their normal range
of variation with age.
Scand. J. Gastroenterol. 10, 577 - 584 (1975)
64. Skude, G., P.A. Mardh:
Isoamylases in blood, urine and tissue homogenates from
some experimental mammals.
Scand. J. Gastroenterol. 11, 21 - 26 (1976)
65. Song, H., M.W. Tietz, C. Tan:
Usefulness of serum lipase, esterase and amylase
estimation in the diagnosis of pancreatitis - a comparison.
Clin. Chim. 16, 264 - 268 (1970)

66. Sudo, K., T. Kanno:
Properties of the amylase produced in the carcinoma
of the lung.
Clin. Chim. Acta 73, 1 - 12 (1976)
67. Takagi, H. et al.:
Asymptomatic transient hyperamylasemia after a large
intravenous dose of steroid hormone.
Am. J. Surg. 133, 322 - 325 (1977)
68. Takeuchi, T. et al.:
A rapid new method for quantitative analysis of human
amylase isoenzymes.
Clin. Chim. Acta 54, 137 - 144 (1974)
69. Theodor, E., D. Birnbaum:
The effect of dilution on the activity of amylase and its
relation to the effect of electrophoresis.
J. Lab. Clin. Med. 63, 879 - 884 (1964)
70. Thompson, D.L.:
Separation and characterization of human intestinal mucosal
amylases.
Gastroenterology 48, 854 (1965)
71. Ueda, M. et al.:
Ectopic production of a salivary type amylase by adeno-
carcinoma cells: demonstration by a culture technique.
Clin. Chim. Acta 80, 105 - 111 (1977)
72. Viril, L.C., A.P. Klotz:
Clinical application of urinary amylase test.
Ann. Int. Med. 112, 612 - 615 (1963)

73. Warshaw, A.L.:
Studies on isoenzymes of human amylase: evidence for a circulating amylase not of pancreatic or salivary origin.
J. Surg. Res. 16, 360 - 365 (1974)
74. Warshaw, A.L., A.F. Fuller:
Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis.
New Engl. J. Med. 292, 325 - 328 (1975)
75. Warshaw, A.L. et al.:
Electrophoretic identification of an isoenzyme of amylase which increases in serum in liver diseases.
Gasteoenterology 70, 572 - 576 (1976)
76. Watzka, M.:
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 100 (1969)
77. Webster, P.D., L. Zieve:
Alterations in serum content of pancreatic enzymes.
New Engl. J. Med. 267, 604 - 607 (1962)
78. Weis, H.J., J.M. Dietschy:
Failure of bile acids to control hepatic cholesterogenesis: evidence for endogenous cholesterol feedback.
J. Clin. Invest. 48, 2398 - 2408 (1969)
79. Weis, H.J., E.U. Baas:
Die Herzpunktion bei der Ratte zur wiederholten Blutentnahme und Injektion.
Z. ges. exp. Med. 156, 314 - 316 (1971)

80. Weis, H.J.:
Persönliche Mitteilung.
81. Wohlgemut, J.:
Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung
der diastatischen Fermente.
Biochem. Ztschr. 9, 1 - 9 (1908)
82. Wohlgemut, J.:
Beitrag zur funktionellen Diagnostik des Pancreas.
Berliner Klin. Wschr. 47, 92 - 95 (1910)
83. Yacoub, R.S., H.E. Appert, J.M. Howard:
Metabolism of pancreatic amylase and lipase infused
intravenously into dogs.
Arch. Surg. 99, 54 - 58 (1969)

7. A N H A N G

=====

Tabelle 1 Endogener Serumamylasespiegel bei hepatektomierten Ratten

Tier	Amylase- konz. bei	0 h	1 h	2 h	3 h	mU/ml (%)
1		6300 (100,0)	4650 (73,8)	4900 (77,8)	4450 (70,6)	
2		4850 (100,0)	5150 (106,2)	4880 (100,6)	3600 (74,2)	
3		6880 (100,0)	5850 (85,0)	3960 (57,6)	4320 (62,8)	
4		6920 (100,0)	8040 (116,2)	6700 (96,8)	6420 (92,8)	
5		5550 (100,0)	4640 (83,6)	4120 (74,2)	3970 (71,5)	
6		5080 (100,0)	5120 (100,8)	5110 (100,6)	4620 (90,9)	
Mittlere Serumkonzentration (MW $\pm$ SD)						
	0 h:	5930 $\pm$	900	(100,0 $\pm$ 0)		
	1 h:	5575 $\pm$	1286	(94,3 $\pm$ 16,0)		
	2 h:	4945 $\pm$	976	(84,6 $\pm$ 17,6)		
	3 h:	4563 $\pm$	980	(77,1 $\pm$ 12,0)		

Tabelle 2 Serumamylase bei nephrektomierten Ratten nach i.v.-Injektion von 300 U Amylase

Tier	Normale Serumkonz.	10 min post injec.	70 min post injec.	130 min post injec.	mU/ml (%)
1	5040	80250 (100,0)	59100 (73,6)	40600 (50,6)	
2	5600	77780 (100,0)	67120 (86,3)	48240 (62,0)	
3	6620	74220 (100,0)	59880 (80,7)	45840 (61,8)	
4	6200	74800 (100,0)	57660 (77,1)	44440 (59,4)	
5	6550	75180 (100,0)	47910 (63,7)	27290 (36,3)	
6	5430	62350 (100,0)	41210 (66,1)	23750 (38,1)	
7	6060	50800 (100,0)	39800 (78,3)	22570 (44,4)	
8	5540	61680 (100,0)	41090 (66,6)	25740 (41,7)	
Mittlere Serumkonzentration (MW $\pm$ SD)		100,0 $\pm$ 0	74,1 $\pm$ 8,0	49,3 $\pm$ 10,7	%

Tabelle 3 Serumamylase bei hepatektomierten Ratten nach i.v.-Injektion von 300 U Amylase

Tier	Normale Serumkonz.	10 min post inj.	70 min post inj.	130 min post inj.	mU/ml (%)
1	2120	44300 (100,0)	33400 (75,4)	19200 (43,3)	
2	1980	53000 (100,0)	26500 (50,0)	18500 (34,9)	
3	2040	42200 (100,0)	27500 (65,6)	23200 (56,0)	
4	4860	56000 (100,0)	39200 (70,0)	28500 (50,9)	
5	2340	57300 (100,0)	49200 (85,9)	31600 (55,1)	
6	3860	57500 (100,0)	35200 (61,2)	31200 (54,3)	
7	4000	54200 (100,0)	34100 (62,9)	20500 (37,8)	
8	2620	55000 (100,0)	30400 (55,3)	17900 (32,5)	
Mittlere Serumkonzentration (MW + SD)					
					45,6 ± 9,7 %

Tabelle 4 Serumamylase bei nephrektomierten und hepatektomierten Ratten nach i.v.-Infektion von 300 U Amylase

Tier	Normale Serumkonz.	10 min post inj.	70 min post inj.	130 min post inj.	mU/ml ($\bar{x}$)
1	3460	77000 (100,0)	74500 (96,8)	56200 (73,0)	
2	2540	61500 (100,0)	45300 (73,7)	39500 (64,2)	
3	2680	94000 (100,0)	71500 (76,0)	65800 (70,0)	
4	4300	91000 (100,0)	73000 (80,2)	52200 (57,4)	
5	2880	66000 (100,0)	51800 (78,5)	37800 (57,3)	
6	7160	89300 (100,0)	65200 (73,0)	54000 (60,5)	
7	5200	71000 (100,0)	68100 (95,8)	58600 (82,5)	
8	4620	83400 (100,0)	80300 (96,3)	48000 (57,6)	
Mittlere Serumkonzentration ($\bar{M}W \pm SD$)					
		100,0 $\pm$ 0	83,8 $\pm$ 10,6	65,3 $\pm$ 9,2	%

Tabelle 5 Serumamylase bei Kontrolltieren nach i.v.-Injektion
von 300 U Amylase

Tier	Normale Serumkonz.	10 min post inj.	70 min post inj.	130 min post inj.	mU/ml (%)
1	5820	55840 (100,0)	29000 (51,9)	12100 (21,7)	
2	6190	71280 (100,0)	40590 (56,7)	18250 (25,6)	
3	6560	73360 (100,0)	22670 (30,9)	16300 (22,2)	
4	7670	59000 (100,0)	28220 (47,8)	26040 (44,1)	
5	5530	64940 (100,0)	31580 (48,6)	14430 (22,2)	
6	5230	62370 (100,0)	32970 (52,9)	16170 (25,9)	
7	5080	65240 (100,0)	31280 (47,9)	14810 (22,7)	
8	5610	74650 (100,0)	40790 (54,6)	17750 (23,8)	
Mittlere Serumkonzentration (MW + SD)		100,0 ± 0	49,9 ± 8,0	26,0 ± 7,5	%

Tabelle 6

Vergleich der mittleren Serumamylasekonzentrationen der Gruppen 1 - 4 der Amylaseinjektionsstudie bei 70 min. bzw. 130 min. Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeiten in % für zweiseitige Fragestellung bei t-Test für unverbundene Stichproben

		130 min			
70 min		NE	HE	NE + HE	KO
	NE		$p < 50$	$p < 1$	$p < 0,1$
	HE	$p < 25$		$p < 0,1$	$p < 0,1$
	NE + HE	$p < 10$	$p < 1$		$p < 0,1$
	KO	$p < 0,1$	$p < 1$	$p < 0,1$	

Tabelle 7 Serumamylase bei enzyminduzierten nephrektomierten Ratten
nach i.v.-Injektion von 300 U Amylase

Tier	Normale Serumkonzentration	10 min post inj.	70 min post inj.	130 min post inj.	mU/ml (%)
1	6360	68790 (100,0)	52080 (75,7)	42420 (61,7)	
2	5170	50370 (100,0)	35970 (71,4)	21520 (42,7)	
3	6600	52680 (100,0)	43430 (82,4)	28000 (53,2)	
4	5620	25280 (100,0)	18460 (73,0)	16370 (64,8)	
Mittlere Serumkonzentration (MW + SD)		100,0 ± 0	75,6 ± 4,9	55,6 ± 9,9	%

Tabelle 8 Inkubation von heparinisiertem Blut mit
erhöhtem Amylasespiegel

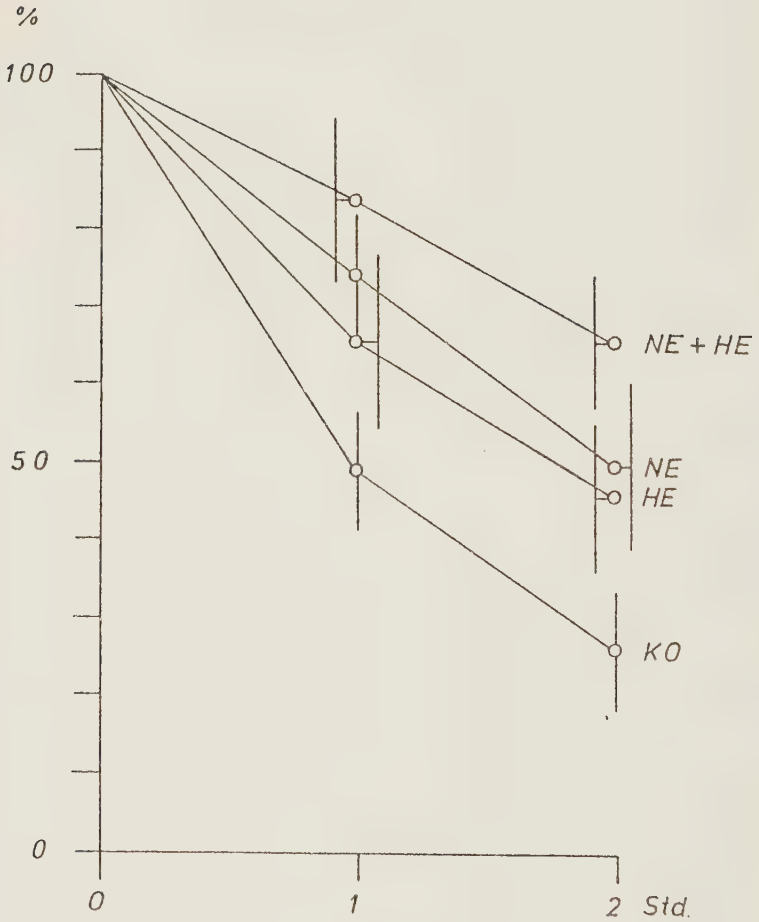
Zeit	Blutprobe 1	Blutprobe 2
0 h	43700	40260
1 h	45840	31280
2 h	42560	39580
3 h	38020	41750
4 h	43630	38770

Tabelle 9

Inkubation verschiedener Gewebe der Ratte in
Krebspuffer mit Amylase

Gewebe (à 300 mg)	Amylasekonzentr. vor Inkubation (mU/ml)	Amylasekonzentr. nach Inkubation (mU/ml)	Differenz nach 90 min. (%)
Gehirn 1	3860	3800	- 1,6
2	3790	3790	$\pm$ 0
Herz 1	3770	3760	- 0,3
2	3630	3720	+ 2,5
Milz 1	3440	3400	- 1,2
2	3620	3650	+ 0,8
Niere 1	3550	3470	- 2,3
2	3390	3320	- 2,1
Muskel 1	3440	3440	$\pm$ 0
2	3340	3420	+ 2,4
Lunge 1	3470	3420	- 1,4
2	3500	3200	- 8,6
3	3500	3550	+ 1,4
4	3450	3530	+ 2,3
Leber 1	3710	3750	+ 1,1
2	3720	3870	+ 4,0
3	3660	3720	+ 1,6
4	3640	3610	- 0,8
Dünndarm 1	3710	3660	- 1,3
2	3960	7210	+ 82,1
3	4510	5620	+ 24,6
4	4300	5320	+ 23,7
Dickdarm 1	3230	4100	+ 26,9
2	3490	3490	$\pm$ 0
3	3640	3630	- 0,3
4	3700	3430	- 7,3

Abbildung 1 Aktivitätsverlust der Amylase in % nach Bolus-
injektion bei den Tieren der Gruppen 1 - 4.
(MW $\pm$ SD, n = 8)



D a n k s a g u n g
=====

Für das persönliche Interesse, das er meiner Arbeit
entgegengebracht hat, bin ich Herrn Professor Dr.
H.J. Weis zu besonderem Dank verpflichtet.

Ferner danke ich Herrn Dr. H. Cölle für seine Hilfe
bei den Vorexperimenten und Fräulen I. Grünbauer
für ihre labortechnische Unterstützung.

L e b e n s l a u f =====

Am 2. Oktober 1953 wurde ich, Karl-Bertram Brantzen, als Sohn des damaligen Inspektoranwärters Karl Brantzen und dessen Ehefrau Hildegard Brantzen, geb. Berg, in Mainz-Mombach geboren. 1960 wurde ich in die Fürstenbergershofschule in Mainz eingeschult. 1964 trat ich in die Sexta des Bischöflichen Willigis-Gymnasiums in Mainz ein, wo ich im Mai 1972 das Abitur machte.

Im Wintersemester 1972/1973 nahm ich an der Mainzer Johannes Gutenberg-Universität das Studium der Humanmedizin auf. Dort legte ich 1974 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommer 1975 und 1977 folgten der erste und zweite Teil der ärztlichen Prüfung. Von Oktober 1977 bis September 1978 absolvierte ich das praktische Jahr im akademischen Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier. Im Oktober 1978 legte ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab und erlangte am 23.11.1978 die Approbation als Arzt.

Seit dem 2.1.1979 leiste ich Zivildienst als Assistenzarzt der Medizinischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Wittlich.

